



# 中赤外光を用いた非侵襲血糖値推定方法に関する研究

著者	笠原 亮介
号	63
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	工博第5595号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00127593">http://hdl.handle.net/10097/00127593</a>

氏 名 かさはら りょうすけ 笠原 亮介  
授与学位 博士(工学)  
学位授与年月日 平成31年3月27日  
学位授与の根拠法規 学位規則第4条第1項  
研究科, 専攻の名称 東北大学大学院工学研究科(博士課程) 通信工学専攻  
学位論文題目 中赤外光を用いた非侵襲血糖値推定方法に関する研究  
指導教員 東北大学教授 松浦 祐司  
論文審査委員 主査 東北大学教授 松浦 祐司 東北大学教授 大町 真一郎  
東北大学教授 山田 博仁

## 論文内容要旨

非侵襲な血糖値測定方法が実現できれば, 糖尿病患者の負担低減に加えて, 患者以外に対しても, 広く日常的に血糖値の測定が可能となる. 本研究は, 測定条件に依存しない高精度な中赤外光を用いた非侵襲血糖値推定方法を得ることを目的として, 高感度な中赤外光を用いた測定系の構築, 適切な中赤外波数の選定, 回帰モデルの作成と評価, また非侵襲なキャリブレーション方法の検討を行った結果をまとめたものであり, 全5章からなる.

第1章では序論として, 本研究の背景, 目的について述べている.

従来の侵襲タイプの血糖自己測定器の使用上の課題を明らかにすると共に, 非侵襲な血糖値測定技術の実用に関して, 測定条件・環境によらない安定した高精度な血糖値の測定という技術的な課題を明らかにした. また, 光を用いた非侵襲血糖値測定技術の各種方式の比較を示し, 中赤外光を用いた方式の利点を明らかにした. 中赤外光はグルコースの吸収波長と重なるため, 検出精度の面で有利なことが知られており, 従来ネックであった中赤外光の発光・受光・伝送デバイスの面においても, 近年, 量子カスケードレーザ(QCL)を始めとする有力なデバイスが実用化されている. これらの背景を受けて, 本研究は, 測定条件に依存しない高精度な中赤外光を用いた非侵襲血糖値推定方法を得ることを目的とした. 測定精度の課題を解決するためには, 高感度な中赤外光の測定系と, 測定したデータを処理する処理系の両方を上手く組み合わせる必要がある.

第2章は中赤外光を用いた測定系について述べている.

中赤外光を用いた非侵襲血糖値測定のための測定系について, 口腔粘膜の吸光スペクトルを測定する装置構成として, センシングデバイスである ATR プリズムと, 伝送路である中空ファイバ, また分光器として FTIR を用いた構成を明らかにした. また, その中のキーデバイスである ATR プリズムに関して, そのサイズや入射角度に対する吸光感度の関係を解析し, 適切な特性の ATR プリズムを求めた. 本測定系を用いて, 血糖自己測定器

による採血を伴うリファレンス血糖値の測定と共に、スペクトルデータを測定することで、リファレンスとスペクトルとの関係を求める事が出来る。リファレンスとなる血糖自己測定器に関して、機種による測定結果の差を確認すると共に、その補正方法を明らかにした。また、血中血糖値濃度から、スペクトルデータへの遅延時間の考慮方法を明らかにした。得られた測定データより、一人の被験者、均一な測定条件の Dataset 1 と、複数の被験者・2つのATRプリズム・2つのFTIR装置が混在する Dataset 2 を作成した。加えて、液体窒素冷却が必要なFTIRを用いた測定システムに代わる、QCLを用いた実用的な装置構成を示すとともに、その際の課題を明らかにした。

第3章は予測モデルの構築と波数の選定について述べている。

中赤外領域における非侵襲血糖値測定に適した少数の波数を見つけ、スペクトル情報から安定して血糖値を予測できる優れた血糖値予測モデルを得るための検討を行った。波数選択に用いる予測モデルの精度を検証する方法として、シリーズクロスバリデーションを用いて波数の選択を行い、予測モデルとしては、データへの overfitting を避けるため、シンプルな線形重回帰(MLRモデル)を用いた。図1に、波数の数が3つのMLRモデルにおける、各波数が選択された回数のヒストグラムを示す。結果、相関の大きい遅延時間20分～30分近辺で、 $1050\text{ cm}^{-1}$ 、 $1070\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1100\text{ cm}^{-1}$  が適切な波数として選択された。

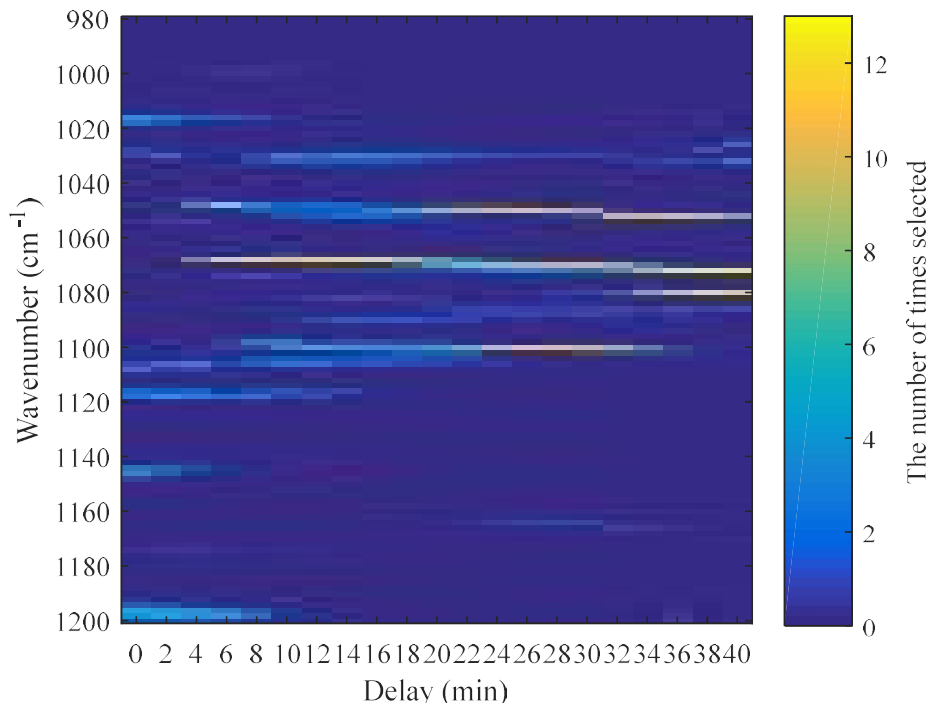


図1 遅れ時間と波数に対する波数選択ヒストグラム

この3波数を用いて構築したMLRモデルを使用した場合、複数の測定条件を持ち、モデル構築に使用していな

い Dataset 2 に関して、予測モデルの出力と、採血による血糖値の相関係数は 0.36 となり、有意な正の相関が得られた( $p < .001$ )。図 2 に、Dataset 1 から得られた MLR モデルの Dataset 2 に関するクラーク・エラー・グリッドを示す。キャリブレーションなしに、異なる季節、異なる被験者、異なる食事、および異なる測定装置からのデータに関して、予測モデルの出力と採血による血糖値との間に相関が得られている。このことは、測定条件に依存しない予測モデルを作成出来たことを示している。

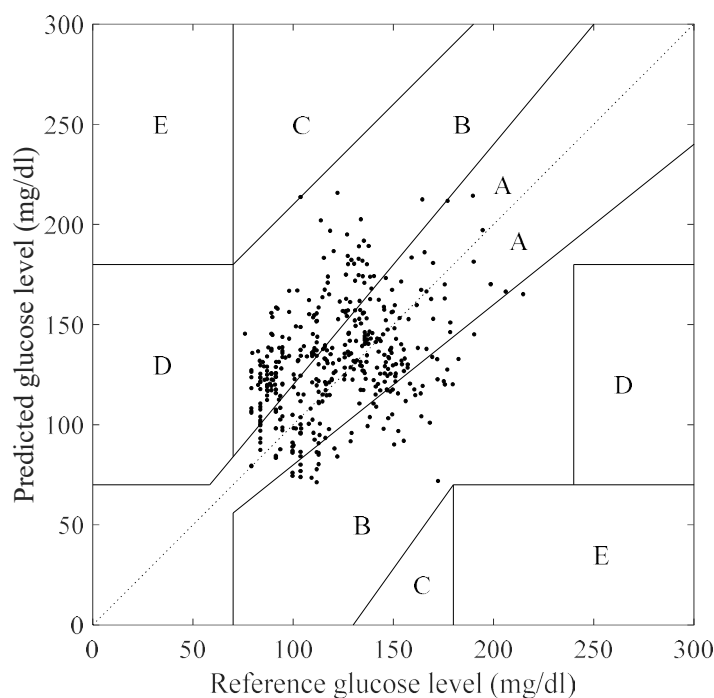


図 2 Dataset 2 に対するクラーク・エラー・グリッド

また、より多い波数を使用した予測モデルと比較して、3 つの波数のみを使用した予測モデルは、その汎化性能の高さにより、相関係数が高いことが明らかになった。得られた予測モデルのトレランス解析を行った結果、相関係数 $>0.5$ を実現するためには、測定値の S/N 比は 27 dB 以上を確保する必要があること、また測定波数の誤差としてはおよそ $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の範囲内に収める必要があることが明らかになった。

第 4 章は非侵襲キャリブレーションについて述べている。

これまで報告されていた非侵襲血糖測定技術は、一般的に採血を伴うキャリブレーションを必要とし、血糖値の測定自体は非侵襲な場合にも、キャリブレーションにおいて侵襲的な処置が必要となる。本章ではドメイン適応を実現する Domain-Adversarial Neural Networks (DANN)を用いて、教師なしスペクトルデータを考慮しながら血糖値濃度を回帰する予測モデルを学習することにより、キャリブレーションのために採血を必要としない中赤外スペクトルを用いた非侵襲血糖値測定方法を提案した。図 3 に血糖値の回帰に用いる DANN の構成を示す。ネットワーク入力、 $1050 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1070 \text{ cm}^{-1}$ 、および  $1100 \text{ cm}^{-1}$  の吸光度である。

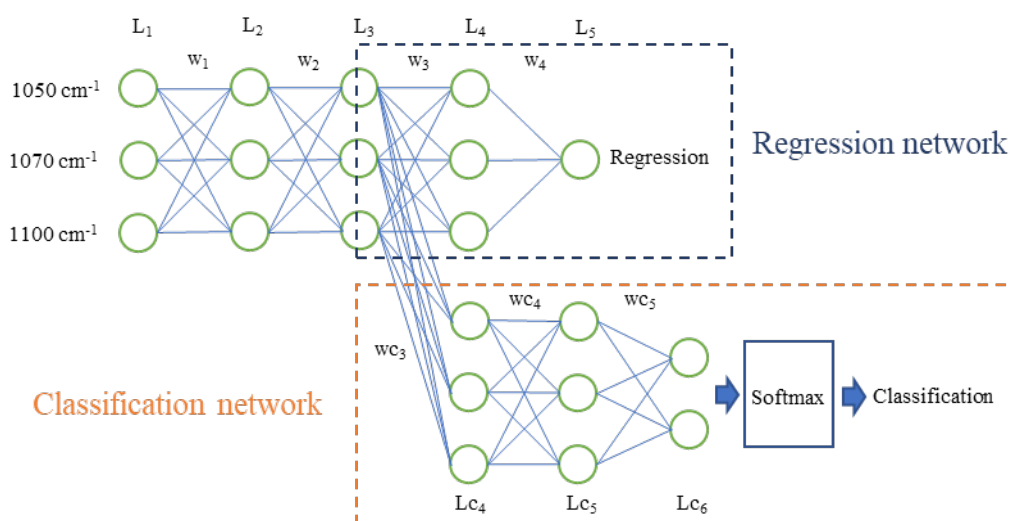


図3 血糖値回帰のためのDANN

血糖値ラベルありのスペクトルデータと血糖値ラベルなしのスペクトルデータの分布の差異は, DANN において, 敵対的な更新を通じて補正される. この非侵襲なキャリブレーションにより, 採血による血糖値と, スペクトルデータからの予測血糖値との間の相関係数を 0.38 から 0.47 に, また他の精度評価指標も改善出来ることを明らかにした. 表 1 に, 様々な予測モデルにおける相関係数と, クラーク・エラー・グリッドの領域 A におけるデータサンプルの割合, Root mean square error と Mean absolute difference の比較を示す. DANN は, これらのモデルの中で, すべての精度指標において, 最良の結果を示している. 本方法により, キャリブレーション時の採血が不要となり, キャリブレーションを行うための採血が困難な, 家庭用などの非侵襲血糖値測定器の予測精度を向上させることが可能となる.

表 1 予測モデルの性能比較

	MLR	PLS	NN	DANN
Correlation coefficient	0.36	0.25	0.38	<b>0.47</b>
Percentage of data points in region A [%]	51.2	43.0	53.6	<b>63.8</b>
Root mean square error [mg/dl]	32.3	41.7	32.4	<b>25.6</b>
Mean absolute difference [mg/dl]	26.3	33.4	26.6	<b>21.4</b>

第 5 章は結論である.

本研究を総括し, 2 章から 4 章までに得られた結果と知見をまとめた.

# 論文審査結果の要旨

光学的手法による非侵襲な血糖値測定は、糖尿病患者の負担軽減は勿論のこと、健常者の日常的なヘルスケアモニタリングをも可能とするものである。本論文は中赤外光を用いた吸収分光法において、測定条件に依存しない高精度な血糖値推定方法を得ることを目的として、減衰全反射 (ATR) プリズムを用いた測定系の構築、適切な中赤外波長の選定、回帰モデルの作成と評価、そして非侵襲なキャリブレーション方法の検討を行った結果をまとめたものであり、全文 5 章からなる。

第 1 章は序論であり、研究の背景と目的、非侵襲血糖値測定の原理および概要、各種の光学的血糖値測定技術の比較結果を示し、中赤外光を用いた方式の利点を明らかにしている。

第 2 章では、中赤外光を用いた非侵襲血糖値測定系として、センシングデバイスである ATR プリズムと、伝送路である中空光ファイバ、そしてフーリエ赤外分光器 (FTIR) を用いて、口腔粘膜の吸光スペクトルを測定する装置構成を明らかにしている。また、ATR プリズムの形状並びに、リファレンスとなる自己血糖測定器の校正方法について解析を行っている。これらは、中赤外領域の吸光スペクトルを用いた血糖値予測モデルの高精度化に大きく貢献するものである。

第 3 章では、中赤外領域における非侵襲血糖値測定に適した波長の組み合わせを探索し、スペクトル情報から安定して血糖値を予測するためのモデルについて検討を行っている。予測モデルのオーバーフィッティング問題を回避するため、線形重回帰モデルとシリーズクロスバリデーションを使用することにより、波数  $1050\text{ cm}^{-1}$ 、 $1070\text{ cm}^{-1}$ 、および  $1100\text{ cm}^{-1}$  を最適な波長の組み合わせとして選択している。この波長の組み合わせを未知データに対して適用した予測モデルの出力は、採血により得られた血糖値との相関係数が 0.36 となり、有意な正の相関が得られている。この結果は、少数の波長のみを用いて、測定条件に依存しない血糖値推定が可能な予測モデルの構築が出来たことを示しており、重要な知見である。

第 4 章では、ドメイン適応を実現する Domain-Adversarial Neural Networks(DANN)を用いて、教師なしスペクトルデータを考慮しながら血糖値を回帰する予測モデルを学習することにより、キャリブレーションのための採血を必要としない非侵襲血糖値測定方法を提案している。この非侵襲なキャリブレーションにより、採血による血糖値と、スペクトルデータからの予測血糖値との間の相関係数を 0.38 から 0.47 に改善できることを明らかにしている。本手法はキャリブレーション時の採血が不要であることから、家庭用などの非侵襲血糖値測定器の予測精度向上に有用であり、重要な成果である。

第 5 章は結論であり、得られた成果をまとめている。

以上要するに本論文は、中赤外の少数の波長の組み合わせを用いた血糖値予測モデルの構築と非侵襲なキャリブレーションを実現し、測定条件に依存しない非侵襲な血糖値推定が可能であることを実証したものであり、医用光工学および通信工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。